

New 4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,4-diaza-bicyclo (3.2.2) nonane derivatives, are nicotinic receptor ligands useful for treating central nervous system diseases such as Alzheimer's disease or schizophrenia

Publication number: FR2832712 (A1)

Publication date: 2003-05-30

Inventor(s): GALLI FREDERIC; LECLERC ODILE; LOCHEAD ALISTAIR

Applicant(s): SANOFI SYNTHELABO [FR]

Classification:

- international: A61K31/551; A61P25/00; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; A61P25/32; A61P25/34; A61P25/36; A61P43/00; C07D471/08; A61K31/551; A61P25/00; A61P43/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/08; A61K31/551; A61P25/14; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; C07D221/00; C07D243/00; C07D471/08

- European: C07D471/08

Application number: FR20010015153 20011123

Priority number(s): FR20010015153 20011123

Also published as:

FR2832712 (B1)
WO03044019 (A1)
US2004266757 (A1)
US7022697 (B2)
JP2005510525 (T)

more >>

Cited documents:

US5478939 (A)
EP0307140 (A1)
WO0034279 (A1)

Abstract of FR 2832712 (A1)

The invention concerns a compound of general formula (I), wherein: R represents a phenyl group substituted by one or several halogen atoms, by one or several C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, nitro, amino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, or methylenedioxy groups, or a pyridinyl group, or a thienyl group. The invention also concerns compounds which are nicotinic receptor ligands, and which are useful for treating or preventing disorders related to nicotinic receptor dysfunction, in particular in the central nervous system.



Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 832 712**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **01 15153**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 D 471/08, A 61 K 31/551, A 61 P 25/30, 25/28,
25/18, 25/14, 25/22, 25/24 // (C 07 D 471/08, 221:00, 243:00)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 23.11.01.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.05.03 Bulletin 03/22.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR.*

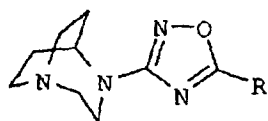
⑦② Inventeur(s) : *GALLI FREDERIC, LECLERC ODILE
et LOCHEAD ALISTAIR.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ DERIVES DE 4-(OXADIAZOL-3-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤⑦ Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle R représente un groupe phényle substitué
par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs
groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, tri-
fluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthyl-
ènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle.
Application en thérapeutique.

FR 2 832 712 - A1



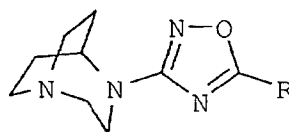
Dérivés de 4-(oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]-nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés qui sont des ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

10

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

15



(I)

- dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs
20 groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle.

- 25 Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

30

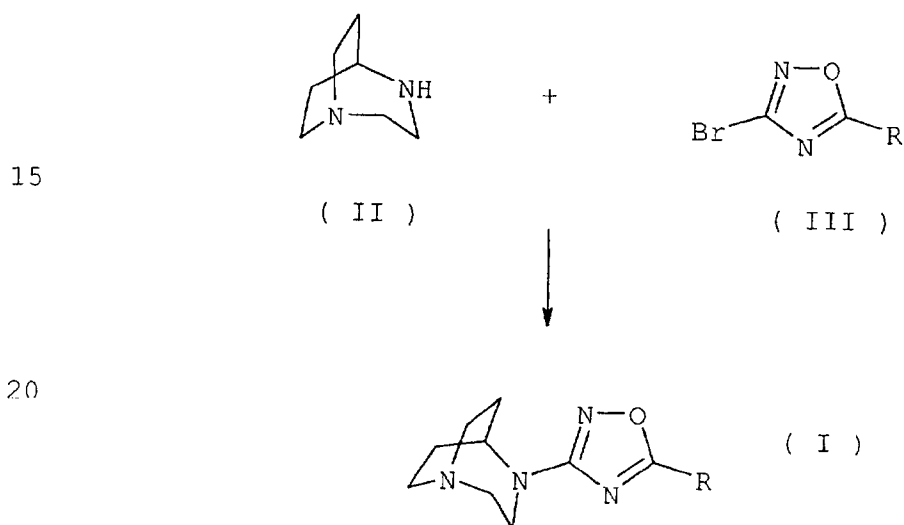
On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (III), dans laquelle R est tel que défini ci-dessus.

- 35 La réaction peut être une réaction de substitution nucléophile, effectuée en présence d'une base forte telle que le carbonate de césium ou la triéthylamine. On peut aussi effectuer une réaction de couplage de type Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997), **62**, 6066-6068) en présence

d'un catalyseur au palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-
 5 1,1'-binaphtyle, et d'une base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium, ou toute autre méthode de couplage.

Schéma 1

10

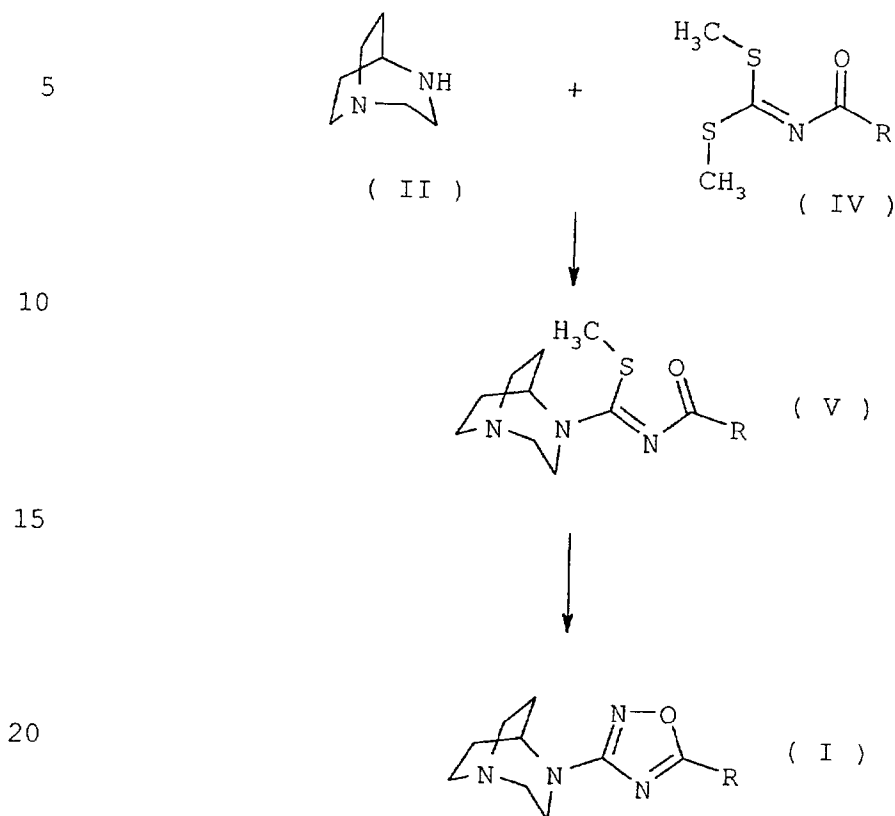


La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite
 25 dans *J. Med. Chem.* (1993), **36**, 2311-2320.

Les composés de formule générale (III) sont accessibles à partir des nitriles correspondants et de dibromoformaldoxime selon une méthode décrite par exemple dans *J. Het. Chem.* (1989), **26**, 23. Le dibromoformaldoxime est préparé
 30 par une méthode décrite par exemple dans *Tet. Lett.* (1984), 487.

Alternativement, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon le schéma 2 suivant ; on fait
 35 réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (IV) dans laquelle R est tel que défini ci-dessus. On obtient un intermédiaire de formule générale (V), que l'on cyclise finalement en présence d'hydroxylamine.

Schéma 2



Les composés de formule générale (IV) sont accessibles par
 25 une méthode décrite par exemple dans *J. Het. Chem.* (1990),
 27, 1689.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de
 quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémen-
 30 taires, et les spectres I.R. et R.M.N., ainsi que, dans
 certains cas, les spectres de diffraction aux rayons X,
 confirment les structures des composés obtenus.
 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des
 exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau
 35 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du
 mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de
 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne
 doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-[5-phényl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

- 5 Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,2 g (1,6 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 6 ml de tétrahydrofurane, 0,22 g (1,6 mmole) de 3-bromo-5-phényl-(1,2,4)oxadiazole et 0,24 ml (1,7 mmole) de triéthylamine, et on chauffe le mélange au reflux pendant 20 h.
- 10 On le verse dans de l'eau, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques, on les filtre et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant par un mélange 60/40 de cyclohexane et d'acétate
- 15 d'éthyle. On obtient 0,11 g de produit que l'on dissout dans 20 ml d'acétone pour ajouter ml d'acide bromhydrique en solution à 33% dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration.
- On obtient 0,070 g de bromhydrate.
- 20 Point de fusion : 262-265°C.

Exemple 2 (Composé N°9).

Bromhydrate de 4-(5-thiën-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane

25

2.1 N-[(1,4- diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl) (méthylsulfanyl)méthylène]thiophène-2-carboxamide.

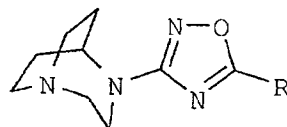
- Dans un réacteur de 50 ml on introduit 0,3 g (2,4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 10 ml d'alcool éthylique
- 30 et 0,55 g (2,4 mmoles) de N-[(bis-méthylsulfanyl)méthylène]thiophène-2-carboxamide, on chauffe le mélange au reflux pendant 30 min et on le concentre sous pression réduite.
- On obtient 0,74 g d'intermédiaire que l'on utilise sans
- 35 purification.

2.2 Bromhydrate de 4-(5-thiën-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

Dans un réacteur de 100 ml on introduit 0,74 g de N-[(1,4-

- diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl) (méthylsulfanyl)méthylène]_thiophène-2-carboxamide en solution dans 20 ml de toluène, puis on ajoute 0,72 g (10,3 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 20 ml d'alcool éthylique et 20 ml d'acide acétique, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h. On concentre la solution sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac.
- 10 On obtient 0,37 g de produit que l'on dissout dans 15 ml d'acétone pour ajouter 0,25 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique et on collecte les cristaux formés par filtration.
Point de fusion : 278-280°C.
- 15 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.
- Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.
- 20

Tableau



(I)

N°	R	sel	Pf °C
1	C ₆ H ₅	HBr 2:1	262-265
2	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	271-272
3	2-F-C ₆ H ₄	HBr 1:1	275-276
4	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	258-259
5	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	239-240
6	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr 1:1	268-269
7	3-OCF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	207-211
8	3-Pyridinyl	HBr 1:1	260-264
9	2-Thiényl	HBr 1:1	278-280
10	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	HBr 1:1	266-272
11	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	234-245

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de [3 H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylènimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μ M finale ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [3 H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,007 et 0,30 μM .

Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous unités $\alpha 7$ du récepteur nicotinique.

Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres. Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la

fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre
5 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec
10 des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou
15 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence
20 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de
25 dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des
30 suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des
35 suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération
5 prolongée).

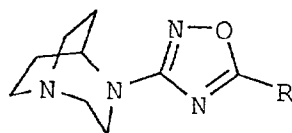
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou
10 hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées
15 selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans
20 le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou
15 méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un
20 composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 et un excipient.



2832712

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 611204
FR 0115153

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) * abrégé; revendication 1 *	1,2	C07D471/08 A61K31/551 A61P25/30 A61P25/28 A61P25/18 A61P25/14 A61P25/22 A61P25/24
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) * revendications 1,9 *	1,2	
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) * page 16, ligne 4 - ligne 8; revendication 1 *	1,2	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 juillet 2002		Alfaro Faus, I	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P4C.14)

2832712

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115153 FA 611204**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26-07-2002.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5478939	A	26-12-1995	AUCUN		
EP 0307140	A	15-03-1989	AT	102203 T	15-03-1994
			AU	2206688 A	16-03-1989
			CA	1338473 A1	23-07-1996
			DE	3888056 D1	07-04-1994
			DE	3888056 T2	28-07-1994
			DK	503388 A	27-04-1989
			EP	0307140 A1	15-03-1989
			ES	2061665 T3	16-12-1994
			JP	1156979 A	20-06-1989
			NZ	226000 A	25-06-1991
			PT	88423 A ,B	31-07-1989
			ZA	8806579 A	26-07-1989
WO 0034279	A	15-06-2000	FR	2786770 A1	09-06-2000
			AU	1393000 A	26-06-2000
			EP	1135389 A1	26-09-2001
			WO	0034279 A1	15-06-2000
			US	6407095 B1	18-06-2002

EPO FORM P0485

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82